

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vihuma 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Vihuma 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Vihuma 1.000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Vihuma 2.000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Vihuma 2.500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Vihuma 3.000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Vihuma 4.000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vihuma 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 250 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), simoctocog alfa.

Vihuma 250 UI contiene circa 100 UI/mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), simoctocog alfa, dopo la ricostituzione.

Vihuma 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 500 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), simoctocog alfa.

Vihuma 500 UI contiene circa 200 UI/mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), simoctocog alfa, dopo la ricostituzione

Vihuma 1.000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 1.000 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), simoctocog alfa.

Vihuma 1.000 UI contiene circa 400 UI/mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), simoctocog alfa, dopo la ricostituzione

Vihuma 2.000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 2.000 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), simoctocog alfa.

Vihuma 2.000 UI contiene circa 800 UI/mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), simoctocog alfa, dopo la ricostituzione

Vihuma 2.500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 2.500 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), simoctocog alfa.

Vihuma 2.500 UI contiene circa 1.000 UI/mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), simoctocog alfa, dopo la ricostituzione.

Vihuma 3.000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 3.000 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), simoctocog alfa.

Vihuma 3.000 UI contiene circa 1.200 UI/mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), simoctocog alfa, dopo la ricostituzione.

Vihuma 4.000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 4.000 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), simoctocog alfa.

Vihuma 4.000 UI contiene circa 1.600 UI/mL di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), simoctocog alfa, dopo la ricostituzione.

La potenza (UI) è determinata usando il metodo cromogenico della Farmacopea europea. L'attività specifica di Vihuma è di circa 9.500 UI/mg di proteina.

Simoctocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano (rDNA)) è una proteina purificata che possiede 1.440 amminoacidi. La sequenza degli amminoacidi è simile alla forma da 90 + 80 kDa del fattore VIII del plasma umano (vale a dire, con delezione dominio B). Vihuma è prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante nelle cellule 293F di rene embrionale umano (HEK) geneticamente modificate. Al processo di produzione o al medicinale finale non sono aggiunti materiali di derivazione animale o umana.

Eccipiente con effetti noti

Un mL di soluzione ricostituita contiene 7,35 mg di sodio (18,4 mg di sodio per flaconcino). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: polvere friabile di colore da bianco ad avorio.

Solvente: liquido limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi degli eventi emorragici in pazienti con emofilia A (deficit congenito del fattore VIII).

Vihuma può essere usato in tutte le fasce d'età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve avvenire sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

Monitoraggio del trattamento

Durante il ciclo di trattamento, si consiglia di eseguire un'idonea determinazione dei livelli del fattore VIII, il cui scopo è di fungere da orientamento per la dose da somministrare e la frequenza delle infusioni ripetute. La risposta al fattore VIII dei singoli pazienti può variare, dimostrando emivite e recuperi diversi. È possibile che sia necessario aggiustare la dose basata sul peso corporeo in pazienti sottopeso o sovrappeso. In particolare, in caso di interventi chirurgici maggiori, è indispensabile effettuare un accurato monitoraggio della terapia sostitutiva mediante analisi della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII).

Quando viene utilizzato un saggio di coagulazione monofase *in vitro* basato sul tempo di tromboplastina (aPTT) per determinare l'attività del fattore VIII nei campioni ematici dei pazienti, i risultati dell'attività plasmatica del fattore VIII possono essere influenzati in modo significativo dal tipo del reagente aPTT e dallo standard di riferimento utilizzati nel saggio. Inoltre possono esserci discrepanze significative tra i risultati ottenuti con il saggio di coagulazione monofase basato su aPTT e il saggio cromogenico secondo Ph. Eur. Questo è importante, in particolare quando si cambia laboratorio e/o i reagenti utilizzati nel saggio.

Posologia

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore VIII, dalla localizzazione ed estensione dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore VIII somministrate è espresso in Unità Internazionali (UI), che sono correlate allo standard OMS vigente per il concentrato relativamente ai prodotti a base di fattore VIII. L'attività plasmatica del fattore VIII viene espressa in percentuale (riferita al plasma umano normale) o preferibilmente in Unità Internazionali (riferite allo standard internazionale per il fattore VIII plasmatico).

Una Unità Internazionale (UI) di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII contenuta in un mL di plasma umano normale.

Trattamento al bisogno

Il calcolo della dose necessaria di fattore VIII si basa sulla considerazione empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica del fattore VIII di circa il 2% dell'attività normale o di 2 UI/dL. La dose necessaria viene determinata servendosi della formula seguente:

Unità richieste = peso corporeo (kg) x aumento di fattore VIII desiderato (%) (UI/dL) x 0,5 (UI/kg per UI/dL)

Aumento di fattore VIII previsto (% del normale) = $\frac{2 \times \text{UI somministrate}}{\text{peso corporeo (kg)}}$

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono essere sempre orientate all'efficacia clinica nei singoli casi.

Nel caso degli eventi emorragici seguenti, l'attività del fattore VIII non deve scendere al di sotto del livello di attività plasmatica indicato (in % del normale o UI/dL) nel periodo corrispondente. La tabella qui di seguito è utilizzabile per guidare il dosaggio negli episodi di sanguinamento e negli interventi chirurgici.

Grado dell'emorragia/ Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore VIII necessario (%) (UI/dL)	Frequenza delle dosi (ore)/ Durata della terapia (giorni)
<u>Emorragia</u>		
Emartro in fase iniziale, emorragia muscolare o emorragia orale	20-40	Ripetere ogni 12-24 ore per almeno 1 giorno, finché l'episodio emorragico nella misura indicata dal dolore non si risolve o non si giunge a guarigione.
Emartro più esteso, emorragia muscolare o ematoma	30-60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più, finché il dolore e la disabilità acuta non si risolvono.
Emorragie potenzialmente fatali	60-100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore finché la minaccia non scompare.
<u>Intervento chirurgico</u>		
Intervento chirurgico minore tra cui estrazione dentaria	30-60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno, finché non si giunge a guarigione.
Intervento chirurgico maggiore	80-100 (pre- e postoperatorio)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore finché non si raggiunge un'adeguata guarigione della ferita, quindi terapia per almeno 7 giorni per mantenere un'attività del fattore VIII del 30-60% (UI/dL).

Profilassi

Per la profilassi antiemorragica a lungo termine in pazienti affetti da emofilia A severa, le dosi consuete sono di 20-40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo a intervalli di 2-3 giorni. Il regime può essere aggiustato in base alla risposta del paziente.

In alcuni casi, soprattutto nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli di somministrazione più brevi o dosi più elevate.

Popolazione pediatrica

La posologia è identica negli adulti, nei bambini e negli adolescenti, tuttavia, nel caso dei bambini e degli adolescenti possono essere necessari intervalli di somministrazione più brevi o dosi più elevate. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2.

Modo di somministrazione

Vihuma è per uso endovenoso.

Si raccomanda di non somministrare più di 4 mL al minuto.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità

Come per qualsiasi prodotto per uso endovenoso a base di proteine, sono possibili reazioni da ipersensibilità di tipo allergico. Vihuma contiene tracce di proteine delle cellule ospiti umane diverse dal fattore VIII. Se insorgono sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente l'uso del medicinale e contattare il proprio medico. I pazienti devono essere informati circa i primi segni delle reazioni di ipersensibilità che comprendono orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, rantolo, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock, deve essere attuato il trattamento medico standard per lo shock.

Inibitori

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono generalmente immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, e sono quantificate in Unità Bethesda (UB) per mL di plasma per mezzo del saggio modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII; tale rischio, sebbene raro, è maggiore entro i primi 50 giorni di esposizione e persiste per tutta la vita. Raramente gli inibitori possono svilupparsi dopo i primi 100 giorni dall'esposizione.

Casi di comparsa di inibitore ricorrente (a basso titolo) sono stati osservati a seguito del passaggio da un prodotto a base di fattore VIII ad un altro, in pazienti già in precedenza trattati con più di 100 giorni di esposizione e con una storia precedente di sviluppo di inibitori. Si raccomanda pertanto di monitorare attentamente tutti i pazienti per la ricomparsa di inibitori dopo qualsiasi passaggio da un prodotto a un altro.

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore: gli inibitori a basso titolo presenti temporaneamente o che rimarranno costantemente a basso titolo incideranno meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo.

In generale, tutti i pazienti trattati con prodotti a base di fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori mediante appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio. Se non si ottengono i livelli plasmatici di attività del fattore VIII attesi, o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, deve essere eseguito un esame al fine di determinare se siano presenti inibitori del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitore, la terapia con fattore VIII può non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

Eventi cardiovascolari

In pazienti con esistenti fattori di rischio cardiovascolare, la terapia sostitutiva con FVIII può aumentare il rischio cardiovascolare.

Complicazioni correlate a catetere

Se è necessario l'uso di un dispositivo di accesso venoso centrale (CVAD), si deve prendere in considerazione il rischio di complicazioni correlate al CVAD, tra cui infezioni locali, batteriemia e trombosi in sede di catetere.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni elencate valgono per adulti, bambini e adolescenti.

Considerazioni correlate all'eccipiente (contenuto di sodio)

Questo medicinale contiene 18,4 mg di sodio per flaconcino, equivalente allo 0,92% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Vihuma.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione negli animali con il fattore VIII.

Sulla base della rara manifestazione dell'emofilia A nella donna, l'esperienza relativa all'uso del fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento non è disponibile. Pertanto, il fattore VIII deve essere usato durante la gravidanza e l'allattamento solo se chiaramente indicato. Non sono disponibili dati sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vihuma non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Sono state osservate raramente reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e sensazione urticante in sede di infusione, brividi, vampate, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, eruzione cutanea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, orticaria compresa orticaria generalizzata, vomito, rantolo), che in alcuni casi possono evolvere in grave anafilassi (incluso shock).

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso Vihuma. L'eventuale sviluppo di inibitori si manifesterà come un'insufficiente risposta clinica. In tali casi, si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 1 presentata qui di seguito si basa sulla Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e Termini Preferiti). Le frequenze si basano sui risultati degli studi clinici condotti su un totale di 355 soggetti unici affetti da emofilia A severa, di cui, 247 pazienti trattati in precedenza (PTP) e 108 pazienti non trattati in precedenza (PUP).

Le frequenze sono state valutate sulla base dei criteri seguenti: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Frequenza delle reazioni avverse a farmaci (ADR) negli studi clinici

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia	Non comune*
	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTP) [#] Molto comune (PUP) [#]
	Anemia emorragica	Non comune*
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Comune*
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	Non comune*
	Parestesia	Non comune*
	Cefalea	Non comune*
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine	Non comune*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non comune*
Patologie gastrointestinali	Bocca secca	Non comune*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale	Non comune*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune*
	Dolore toracico	Non comune*
	Infiammazione in sede di iniezione	Non comune*
	Dolore in sede di iniezione	Non comune*
	Malessere	Non comune*
Esami diagnostici	Positività agli anticorpi non neutralizzanti (nei PTP)	Non comune*

*Calcolata come pazienti con ADR per il numero totale dei 355 pazienti studiati, dei quali 247 pazienti trattati in precedenza (PTP) e 108 pazienti non trattati in precedenza (PUP).

[#] La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A severa. PTP = pazienti trattati in precedenza, PUP = pazienti non trattati in precedenza

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

È stato segnalato lo sviluppo di anticorpi non neutralizzanti anti fattore VIII in un paziente adulto (vedere Tabella 1). Il campione è stato sottoposto ad analisi dal laboratorio centrale in otto diluizioni. Il risultato è stato positivo solo con il fattore di diluizione 1 e il titolo anticorpale era molto basso. L'attività inibitoria, secondo la misurazione con metodo Bethesda modificato, non è stata rilevata in questo paziente. L'efficacia clinica e il miglioramento *in vivo* di Vihuma non sono stati inficiati in questo paziente.

Popolazione pediatrica

Si suppone che frequenza, tipo e gravità delle reazioni avverse nei bambini e negli adolescenti siano identici a quelli degli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato [nell'allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici: fattore VIII della coagulazione del sangue, codice ATC: B02BD02.

Il complesso fattore VIII/Fattore di von Willebrand è formato da due molecole (fattore VIII e fattore von Willebrand) con differenti funzioni fisiologiche. A seguito di infusione in un paziente emofilo, il fattore VIII si lega al fattore von Willebrand nella circolazione ematica del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come co-fattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X in fattore X attivato. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina dando luogo alla formazione di un coagulo. L'emofilia A è una malattia ereditaria della coagulazione del sangue legata al sesso, dovuta a riduzione dei livelli del fattore VIII:C, che causa emorragie massive a carico delle articolazioni, dei muscoli o di organi interni, sia spontaneamente o in conseguenza di traumi accidentali o chirurgici. I livelli plasmatici di fattore VIII vengono aumentati per mezzo della terapia sostitutiva, consentendo così la correzione temporanea della carenza di fattore VIII e della tendenza al sanguinamento.

Popolazione adulta e adolescente: età 12 - 65 anni

Profilassi: in uno studio clinico condotto su 32 pazienti adulti affetti da emofilia A grave, il consumo mediano di Vihuma per la profilassi è stato di 468,7 UI/kg/mese.

Trattamento del sanguinamento: la dose mediana per il trattamento di episodi emorragici importanti è stata di 33,0 UI/kg in questi pazienti trattati in regime di profilassi. In un altro studio clinico, 22 pazienti adulti sono stati trattati al bisogno. In totale sono stati trattati 986 episodi emorragici con una dose mediana di 30,9 UI/kg. In generale, gli episodi emorragici minori hanno necessitato di una dose mediana leggermente inferiore, ed episodi più severi hanno necessitato di una dose mediana fino a tre volte superiore.

Profilassi personalizzata: la profilassi personalizzata basata sulla PK è stata valutata in 66 pazienti già trattati in precedenza e affetti da emofilia A severa. Dopo una fase di profilassi standard della durata di 1-3 mesi (somministrata a giorni alterni o 3 volte alla settimana), 44 pazienti (67%) sono stati passati a un regime posologico basato sulla valutazione della PK e 40 di essi hanno completato i 6 mesi di profilassi in base alla posologia assegnata e allo schema di trattamento. Di questi pazienti, 34 (85%) sono stati trattati due volte alla settimana o meno, 33 pazienti (82,5%) non hanno manifestato alcun sanguinamento e 36 pazienti (90,0%) non hanno accusato sanguinamenti spontanei. Il tasso di sanguinamento annualizzato medio \pm DS era $1,2 \pm 3,9$ e la dose media \pm DS era $52,2 \pm 12,2$ UI/kg per iniezione e $99,7 \pm 25,6$ UI/kg alla settimana.

Si segnala che il tasso di sanguinamento annualizzato (ABR) non è confrontabile tra concentrati di fattore diversi e tra differenti studi clinici.

Popolazione pediatrica

I dati ottenuti sono stati tratti da pazienti pediatrici già trattati in precedenza: 29 bambini di età fra 2 e 5 anni, 31 bambini di età fra 6 e 12 anni e un adolescente di 14 anni. La dose mediana per infusione profilattica è stata di 37,8 UI/kg. Venti pazienti hanno usato dosi mediane di oltre 45 UI/kg. Il consumo mediano di Vihuma per la profilassi al mese è stato di 521,9 UI/kg. Per trattare gli episodi emorragici nei bambini (43,9 UI/kg) è stata necessaria una dose mediana più alta di Vihuma che negli adulti (33,0 UI/kg), e per trattare gli episodi emorragici da moderati a maggiori è stata necessaria una dose mediana più alta che per il trattamento degli episodi emorragici minori (78,2 UI/kg vs. 41,7 UI/kg). I bambini piccoli in generale hanno necessitato di dosi mediane più alte (6-12 anni: 43,9 UI/kg; 2-5 anni: 52,6 UI/kg). Questi dati sono stati corroborati da un follow-up a lungo termine di 49 di questi bambini che sono stati trattati per un periodo mediano addizionale di 30 mesi (intervallo compreso tra 9,5 e 52 mesi); durante questo periodo il 45% dei bambini non ha manifestato sanguinamenti spontanei.

Nel corso di uno studio clinico prospettico, sono stati ottenuti dati da 108 pazienti affetti da emofilia A severa (<1% FVIII:C) non trattati in precedenza. Nella maggior parte dei pazienti, il trattamento profilattico è stato iniziato dopo l'insorgenza del primo episodio emorragico che abbia richiesto un trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Popolazione adulta

Tabella 2. Parametri di farmacocinetica (PK) per Vihuma (Dose: 50 UI/kg) in pazienti adulti trattati in precedenza (età 18-65 anni) affetti da emofilia A grave (n = 20)

Parametro di PK	Metodo cromogenico	
	Medio ± DS	Mediana (intervallo)
AUC (h*UI/mL)	22,6 ± 8,0	22,3 (8,4 – 38,1)
T _{1/2} (h)	14,7 ± 10,4	12,5 (5,4 – 55,6)
IVR (%/UI/kg)	2,5 ± 0,4	2,5 (1,7 – 3,2)
CL (mL/h/kg)	3,0 ± 1,2	2,7 (1,5-6,4)

AUC = Area sotto la curva (FVIII:C), T_{1/2} = Emivita terminale,
IVR = Recupero incrementale *in vivo*, CL = Clearance, DS = deviazione standard

Tabella 3. Parametri di PK per Vihuma (Dose: 50 UI/kg) in bambini trattati in precedenza (età 6-12 anni) affetti da emofilia A grave (n = 12)

Parametro di PK	Metodo cromogenico	
	Medio ± DS	Mediana (intervallo)
AUC (h*UI/mL)	13,2 ± 3,4	12,8 (7,8 – 19,1)
T _{1/2} (h)	10,0 ± 1,9	9,9 (7,6 – 14,1)
IVR (%/UI/kg)	1,9 ± 0,4	1,9 (1,2 – 2,6)
CL (mL/h/kg)	4,3 ± 1,2	4,2 (2,8 - 6,9)

AUC = Area sotto la curva (FVIII:C), T_{1/2} = Emivita terminale,
IVR = Recupero incrementale *in vivo*, CL = Clearance, DS = deviazione standard

Tabella 4. Parametri di PK per Vihuma (Dose: 50 UI/kg) in bambini trattati in precedenza (età 2-5 anni) affetti da emofilia A grave (n = 13)

Parametro di PK	Metodo cromogenico	
	Medio ± DS	Mediana (intervallo)
AUC (h*UI/mL)	11,7 ± 5,3	10,5 (4,9 – 23,8)
T _{1/2} (h)	9,5 ± 3,3	8,2 (4,3 – 17,3)
IVR (%/UI/kg)	1,9 ± 0,3	1,8 (1,5 – 2,4)
CL (mL/h/kg)	5,4 ± 2,4	5,1 (2,3 – 10,9)

AUC = Area sotto la curva (FVIII:C), T_{1/2} = Emivita terminale,
IVR = Recupero incrementale *in vivo*, CL = Clearance, DS = deviazione standard

Popolazione pediatrica

Come è noto dalla letteratura medica, il recupero e l'emivita sono stati inferiori nei bambini piccoli rispetto agli adulti mentre la clearance è risultata superiore, fatto che può essere in parte dovuto alla nota maggiore entità del volume plasmatico per kilogrammo di peso corporeo nei pazienti più giovani.

Sottogruppi adeguati in base al peso

Tabella 5. Parametri di PK adeguati al peso per Vihuma (Dose: 50 UI/kg) in pazienti adulti trattati in precedenza (età 18-65 anni) affetti da emofilia A grave (n = 20)

Parametro di PK	Tutti (n=20)	Peso normale (n=14)	Pre-adiposo (n=4)	Adiposo (n=2)
Metodo cromogenico Medio ± DS				
AUC (h*UI/mL)	22,6 ± 8,0	20,4 ± 6,9	24,9 ± 8,9	33,5 ± 6,5
T _{1/2} (h)	14,7 ± 10,4	14,7 ± 12,1	13,4 ± 5,9	17,2 ± 4,8
IVR (%/UI/kg)	2,5 ± 0,4	2,4 ± 0,4	2,7 ± 0,4	2,8 ± 0,3
CL (mL/h/kg)	3,0 ± 1,2	3,2 ± 1,3	2,6 ± 1,0	1,8 ± 0,4
Metodo cromogenico Mediana (intervallo)				
AUC (h*UI/mL)	22,3 (8,4 – 38,1)	21,2 (8,4 – 32,6)	23,3 (17,4 – 35,5)	33,5 (28,9 – 38,1)
T _{1/2} (h)	12,5 (5,4 – 55,6)	12,3 (5,4 – 55,6)	11,2 (9,3 – 22,0)	17,2 (13,8 – 20,6)
IVR (%/UI/kg)	2,5 (1,7 – 3,2)	2,4 (1,7 – 3,1)	2,8 (2,3 – 3,2)	2,8 (2,6 – 3,0)
CL (mL/h/kg)	2,7 (1,5 – 6,4)	2,8 (1,7 – 6,4)	2,5 (1,6 – 3,7)	1,8 (1,5 – 2,0)

Peso normale: IMC (Indice di Massa Corporea) 18,5-25 kg/m², Pre-adiposo: IMC 25-30 kg/m², Adiposo: IMC > 30 kg/m², DS = deviazione standard

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici, Vihuma è stato usato per il ripristino sicuro ed efficace dell'emostasi nei cani affetti da emofilia. Gli studi tossicologici hanno mostrato che la somministrazione endovenosa locale e l'esposizione sistemica erano ben tollerate negli animali da laboratorio (ratti e macaco cinomolgo).

Non sono stati condotti studi specifici con somministrazione ripetuta a lungo termine di Vihuma, quali studi di tossicità riproduttiva, tossicità cronica e carcinogenicità, a causa della risposta immunitaria alle proteine eterologhe in tutte le specie di mammiferi non umani.

Non sono stati effettuati studi sul potenziale mutageno di Vihuma.

Le valutazioni *ex vivo* con un kit per analisi disponibile in commercio per quantificare la risposta dei linfociti T alla terapia con proteine indicano un basso rischio di immunogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Saccarosio
Sodio cloruro
Calcio cloruro biidrato
Arginina cloridrato
Sodio citrato biidrato
Poloxamer 188

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Si devono usare solo i set per iniezione forniti in dotazione in quanto si può verificare un fallimento terapeutico quale conseguenza dell'adsorbimento del fattore VIII della coagulazione umano nelle superfici interne di alcuni dispositivi per iniezione.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

2 anni

Durante il periodo di validità, il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un periodo di tempo non superiore a 1 mese. Una volta prelevato dal frigorifero, il medicinale non deve più essere riposto in frigorifero. Registrare l'inizio del periodo di conservazione a temperatura ambiente sulla confezione del prodotto.

Dopo la ricostituzione

Dopo la ricostituzione, la stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 24 ore in caso di conservazione a temperatura ambiente.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto va usato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Conservare la soluzione ricostituita a temperatura ambiente. Non refrigerare dopo ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione a temperatura ambiente del medicinale dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni confezione contiene:

- 1 flaconcino di polvere con 250, 500, 1.000, 2.000, 2.500, 3.000 o 4.000 UI di simoctocog alfa in un flaconcino in vetro di tipo 1, chiuso con tappo in gomma bromobutilica rivestita e sigillato con capsula di chiusura a strappo in alluminio
- Solvente: una siringa preriempita in vetro borosilicato contenente 2,5 mL di acqua per preparazioni iniettabili
- 1 adattatore sterile per flaconcino per la ricostituzione con 1 ago a farfalla e 2 tamponi monouso imbevuti di alcol

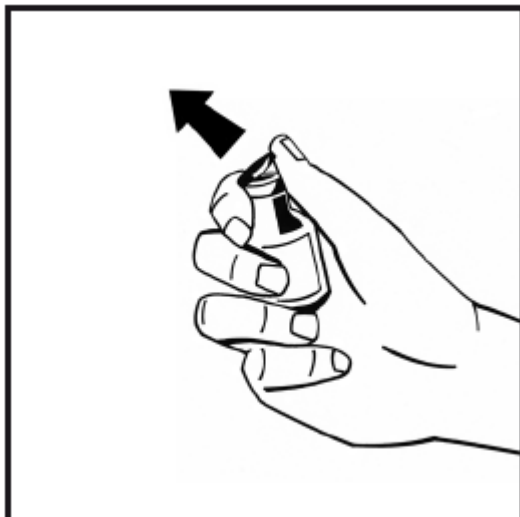
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere deve essere ricostituita unicamente con il solvente fornito (2,5 mL di acqua per preparazioni iniettabili) usando il set per iniezione fornito. Girare il flaconcino con delicatezza finché la polvere non si è sciolta. Dopo la ricostituzione, la soluzione deve essere riaspirata nella siringa.

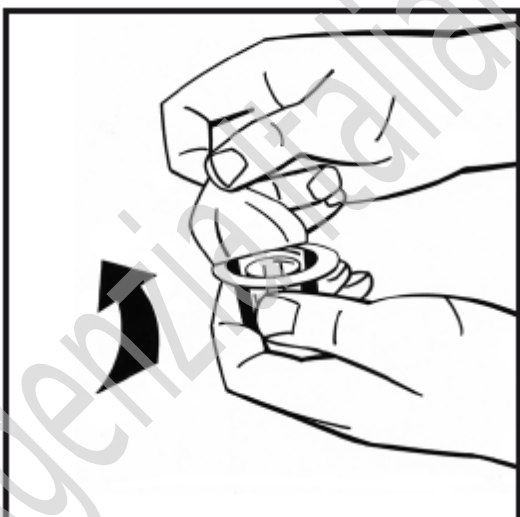
Il medicinale ricostituito deve essere controllato visivamente per rilevare eventuali particolati e cambiamenti di colore prima della somministrazione. Il medicinale ricostituito è una soluzione limpida e incolore, priva di particelle estranee e con pH di 6,5-7,5. Non usare soluzioni torbide o che presentano depositi.

Istruzioni per la preparazione e la somministrazione

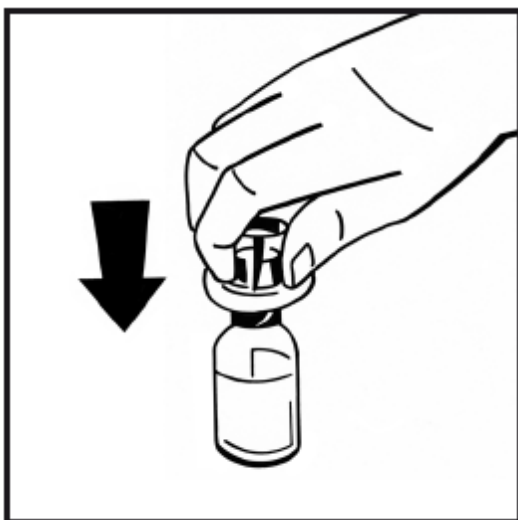
1. Lasciare che la siringa con il solvente (acqua per preparazioni iniettabili) e la polvere nel flaconcino chiuso raggiungano la temperatura ambiente. È possibile farlo tenendoli fra le mani finché non ne avranno raggiunto lo stesso grado di calore. Non riscaldare il flaconcino e la siringa preriempita in nessun altro modo. Questa temperatura va mantenuta durante la ricostituzione.
2. Rimuovere la capsula di chiusura a strappo dal flaconcino della polvere esponendo la parte centrale del tappo in gomma. Non rimuovere il tappo grigio o l'anello metallico attorno alla parte superiore del flaconcino.



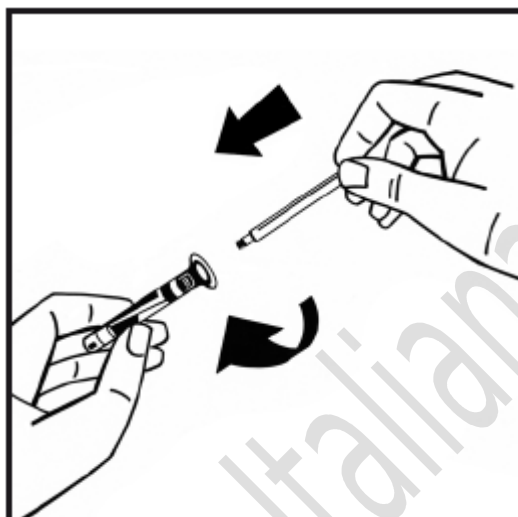
3. Strofinare la parte superiore del flaconcino con un tampone monouso imbevuto di alcol. Lasciare che l'alcol si asciughi.
4. Togliere il rivestimento in carta dalla confezione dell'adattatore per flaconcino. Lasciare l'adattatore nella confezione.



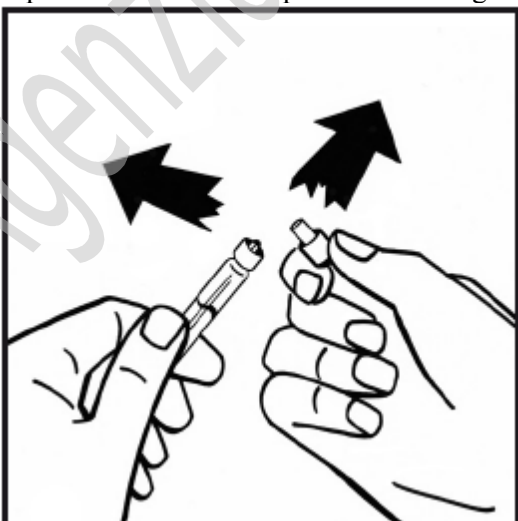
5. Collocare il flaconcino di polvere su una superficie piana e tenerlo fermo. Prendere la confezione dell'adattatore e collocare l'adattatore per flaconcino sul centro del tappo in gomma del flaconcino di polvere. Spingere energicamente la confezione dell'adattatore finché la punta dell'adattatore non penetra nel tappo in gomma. L'adattatore si aggancia sul flaconcino quando ciò avviene.



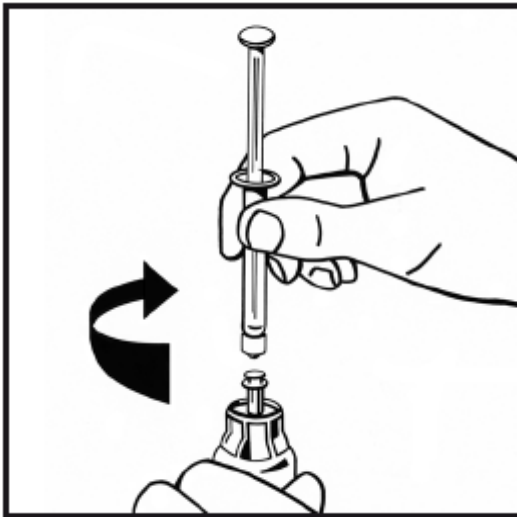
6. Togliere il rivestimento in carta dalla confezione della siringa preriempita. Afferrare lo stantuffo all'estremità e non toccare il corpo della siringa. Avvitare l'estremità filettata dello stantuffo allo stantuffo della siringa con il solvente girando lo stantuffo in senso orario finché non si incontra una lieve resistenza.



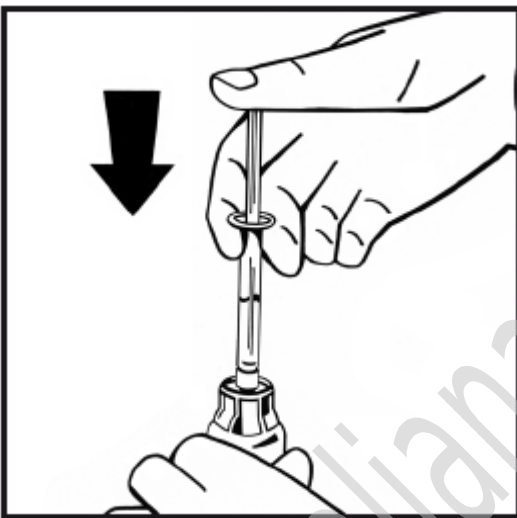
7. Togliere la punta di plastica anti-manomissione dall'altra estremità della siringa con il solvente staccando la perforazione della capsula di chiusura. Non toccare l'interno della capsula di chiusura o la punta della siringa.



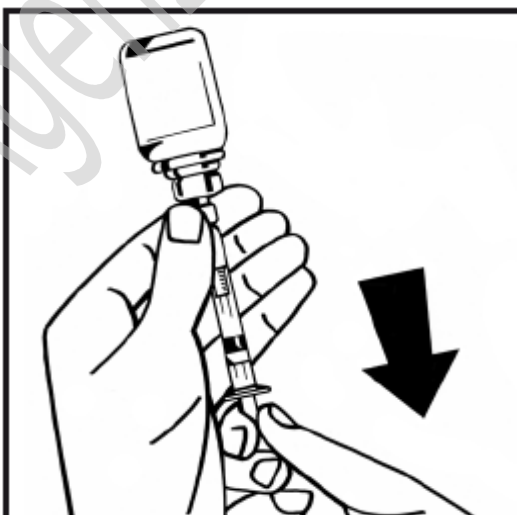
8. Togliere la confezione dell'adattatore dalla parte superiore del flaconcino e gettarla.
9. Unire saldamente la siringa con il solvente all'adattatore per flaconcino girando in senso orario finché non si incontra resistenza.



10. Iniettare lentamente tutto il solvente nel flaconcino della polvere abbassando lo stantuffo.



11. Senza rimuovere la siringa, muovere o girare delicatamente il flaconcino qualche volta con movimento circolare per sciogliere la polvere. Non agitare. Aspettare finché la polvere non si sarà sciolta del tutto.
12. Prima di procedere alla somministrazione, controllare se la soluzione finale contiene particelle. La soluzione deve essere limpida e incolore, pressoché priva di particelle visibili. Non usare soluzioni torbide o che presentano depositi.
13. Capovolgere il flaconcino fissato alla siringa e aspirare lentamente la soluzione finale nella siringa. Assicurarsi che l'intero contenuto del flaconcino sia trasferito nella siringa.



14. Svitare la siringa riempita dall'adattatore per flaconcino girando il flaconcino in senso antiorario e gettare il flaconcino vuoto.
15. Ora la soluzione è pronta e deve essere usata immediatamente. Non refrigerare.
16. Pulire il sito di iniezione scelto con uno dei tamponi imbevuti di alcol forniti in dotazione.
17. Fissare alla siringa il set per infusione fornito.
Inserire l'ago dell'infusione nella vena scelta come è stato mostrato. Se è stato usato un laccio emostatico per agevolare l'individuazione della vena, questo va tolto prima di iniziare a iniettare la soluzione.
Non permettere al sangue di refluire nella siringa, altrimenti potrebbe coagulare e bloccare la siringa, impedendo l'iniezione della dose corretta.
18. Iniettare la soluzione nella vena con una bassa velocità di infusione, non superiore a 4 mL al minuto.

Se si usa più di un flaconcino di polvere per un trattamento è possibile riutilizzare lo stesso ago del set per infusione. L'adattatore per flaconcino e la siringa sono monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
112 75 Stockholm
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1168/001
EU/1/16/1168/002
EU/1/16/1168/003
EU/1/16/1168/004
EU/1/16/1168/005
EU/1/16/1168/006
EU/1/16/1168/007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 febbraio 2017
Data del rinnovo più recente: 22 settembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
112 75 Stockholm
Svezia

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
112 75 Stockholm
Svezia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).